

יולי 2024

קמזיוס 2.5 מ"ג – Camzyos 2.5 mg
קמזיוס 5 מ"ג – Camzyos 5 mg
קמזיוס 10 מ"ג – Camzyos 10 mg
קמזיוס 15 מ"ג – Camzyos 15 mg
(mavacamten)
במוסות Capsules

רופא/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת בריסטול-מאיירס סקוויב (ישראל) מבקשת להודיע על עדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשירים שבנדון.

להלן התוויית התכשירים כפי שמאושרת ע"י משרד-הבריאות:

CAMZYOS is indicated for the treatment of adults with symptomatic New York Heart Association (NYHA) class II-III obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) to improve functional capacity and symptoms.

המרכיב הפעיל: mavacamten 2.5mg or 5mg or 10mg or 15mg per capsule

השינויים בעלון לרופא ובעלון לצרכן משוקפים בעמודים הבאים.
תוספת טקסט מסומנת בקו תחתון, מחיקת טקסט בקו חוצה.

למידע מלא על התרופה יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן כפי שאושרו על ידי משרד-הבריאות.

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד-הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום בריסטול-מאיירס סקוויב (ישראל) בע"מ.

בברכה,

לנה גיטלין

מנהלת רגולציה ורוקחת ממונה
בריסטול-מאיירס סקוויב (ישראל)

FULL PRESCRIBING INFORMATION

CAMZYOS[®] 2.5 mg

CAMZYOS[®] 5 mg

CAMZYOS[®] 10 mg

CAMZYOS[®] 15 mg

...

The marketing of CAMZYOS is subject to a risk management plan (RMP) including a 'Patient Guide' and a 'Patient card'. The 'Patient Guide' and the 'Patient card' emphasize important safety information that the patient should be aware of before and during treatment. Please explain to the patient the need to review the Guide and ~~the~~ Card before starting treatment.

This product is marketed with Healthcare Professional (HCP)-Guide providing important safety information. Please ensure you are familiar with this material as it contains important safety information.

...

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

...

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

CAMZYOS may cause fetal toxicity when administered to a pregnant female, based on findings in animal studies. Confirm absence of pregnancy in females of reproductive potential prior to treatment and advise patients to use effective contraception during treatment with CAMZYOS and for 4 months after the last dose. CHCs containing a combination of ethinyl estradiol and norethindrone may be used with mavacamten. However, CAMZYOS may reduce the effectiveness of certain other combined hormonal contraceptives (CHCs). Advise ~~If these CHCs are used, advise~~ patients ~~using CHCs to use an alternative contraceptive method that is not affected by CYP450 enzyme induction or~~ to add nonhormonal contraception (such as condoms) during concomitant use and for 4 months after the last dose of CAMZYOS [see Drug Interactions (7.2) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].

~~Advise females of reproductive potential about the potential risk to the fetus with maternal exposure to CAMZYOS during pregnancy.~~

...

7 DRUG INTERACTIONS

...

7.2 Potential for CAMZYOS to Affect Plasma Concentrations of Other Drugs

Certain CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19 Substrates

Mavacamten is an inducer of CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19. Concomitant use with CYP3A4, CYP2C~~9~~, or CYP2C~~19~~ substrates may reduce plasma concentration of these drugs [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Closely monitor when CAMZYOS is used ~~in combination~~ with concomitant CYP3A4, CYP2C~~9~~ or CYP2C~~19~~ substrates ~~where decreases~~ unless

~~otherwise recommended in the plasma concentration of these drugs may reduce their activity~~
Prescribing Information.

Certain Combined Hormonal Contraceptives (CHC):

Progestin and ethinyl estradiol are CYP3A4 substrates. Concomitant use of CAMZYOS may decrease exposures of ~~ethinyl estradiol and progestin~~ certain progestins [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], which may lead to contraceptive failure. ~~Or an increase in breakthrough bleeding. Advise~~ CHCs containing a combination of ethinyl estradiol and norethindrone may be used with mavacamten, but if other CHCs are used, advise patients to ~~use a contraceptive method that is not affected by CYP450 enzyme induction (e.g., intrauterine system) or~~ add nonhormonal contraception (such as condoms) during concomitant use and for 4 months after the last dose of CAMZYOS.

...

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

...

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

...

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CAMZYOS and for 4 months after the last dose. ~~Use of~~ CHCs containing a combination of ethinyl estradiol and norethindrone may be used with mavacamten. However, CAMZYOS may reduce the effectiveness of ~~CHCs. Advise~~ certain other combined hormonal contraceptives (CHC). If these CHCs are used, advise patients ~~using CHCs to use an alternative contraception method or to~~ add nonhormonal contraception (such as condoms) during concomitant use and for 4 months after the last dose of CAMZYOS [see *Drug Interactions (7.2)*].

...

10 OVERDOSAGE

~~Human experience of overdose with CAMZYOS is limited. CAMZYOS has been given as a single dose of up to 144 mg in patients with HCM. One subject administered a single dose of 144 mg experienced serious adverse events including vasovagal reaction, hypotension, and asystole, but the subject recovered. In healthy subjects, doses of up to 25 mg have been administered for up to 25 days, with 3 of 8 participants treated at the 25 mg dose level experiencing 20% or greater reductions in LVEF. An infant death was reported after accidental ingestion of three 15 mg capsules.~~

~~Systolic dysfunction is the most likely result of overdose of CAMZYOS. Treatment of overdose with CAMZYOS consists of discontinuation of CAMZYOS treatment as well as medically supportive measures to maintain hemodynamic stability, including close monitoring of vital signs and LVEF and management of the clinical status of the patient. Overdose in humans can be life threatening and result in asystole refractory to any medical intervention.~~

Clinical Experience and Effects

- Cardiovascular effects may include reduced LVEF (left ventricular ejection fraction), heart failure, hypotension, and asystole refractory to medical intervention.

- Neurological effects may include dizziness and syncope.
- An infant death was reported after accidental ingestion of three 15 mg capsules (45 mg).
- An adult administered a single dose of 144 mg developed a vasovagal reaction, hypotension, and asystole, but the subject recovered.

Management

- Discontinue CAMZYOS treatment.
- Provide medically supportive measures to maintain hemodynamic stability and monitor left ventricular function.
- Consider administering activated charcoal (pediatric dose is 1 g/kg; adult dose is 50 g) within 2 hours of ingestion in addition to other supportive measures. The benefit of activated charcoal is negligible after 6 hours [see Clinical Pharmacology (12.3)].
- Consider contacting the Israel Poison Information Center (RAMBAM Medical Center, 04-7771900) or a medical toxicologist for additional overdose management recommendations.

...

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

...

12.3 Pharmacokinetics

Mavacamten exposure increases **generally** dose proportionally **after following** multiple once-daily doses of 1 mg to 15 mg. At the same dose level of CAMZYOS, 170% higher exposures of mavacamten are observed in patients with HCM compared to healthy subjects.

Mavacamten accumulation is approximately 100% for C_{max} and approximately 600% for AUC in CYP2C19 normal metabolizers (NMs). The accumulation is dependent upon the CYP2C19 metabolism status with the largest accumulation occurring in CYP2C19 poor metabolizers (PMs). At steady-state, the peak-to-trough mavacamten plasma concentration ratio with once daily dosing is approximately 1.5.

Absorption

Mavacamten has an estimated oral bioavailability of at least 85% and **median** time to maximum concentration (T_{max}) of 1 **to 2** hours.

Effect of Food

No clinically significant differences in mavacamten **pharmacokinetics AUC** were observed following its administration with a high fat meal. **The T_{max} was increased by 4 hours.**

...

Elimination

Mavacamten has a variable terminal t_{1/2} that depends on CYP2C19 metabolic status. Mavacamten terminal half-life is 6 **to 9** days in CYP2C19 normal metabolizers (NMs), which is prolonged in CYP2C19 poor metabolizers (PMs) to 23 days. **~~Drug accumulation occurs with an accumulation ratio of about 2-fold for C_{max} and about 7-fold for AUC in CYP2C19 NMs. The accumulation depends on the metabolism status for CYP2C19 with the largest accumulation observed in CYP2C19 PMs. At steady-state, the peak to trough plasma concentration ratio with once daily dosing is approximately 1.5.~~**

...

Drug Interactions

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

...

CYP3A4 Substrates: Concomitant use of a 16-day course of mavacamten (25 mg on days 1 and 2, followed by 15 mg for 14 days) ~~resulted in a 13% and 7% decrease in midazolam~~ decreased AUC_{inf} and C_{max}; of midazolam by 13% and 7%, respectively, in healthy ~~CYP2C19-NMs~~ subjects. Following coadministration of mavacamten once daily in HCM patients at the upper end of the therapeutic range, midazolam AUC_{inf} and C_{max} are predicted to decrease ~~by 21 up to 64 45% and 13 to 48 24%~~, respectively, depending on the dose of mavacamten and CYP2C19 phenotype.

Certain combined oral contraceptives: No clinically significant differences in ethinyl estradiol and norethindrone exposure were observed in healthy female subjects with CYP2C19 NM phenotype following concomitant use of a combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone with a 17-day course of mavacamten (25 mg on days 1 and 2, followed by 15 mg for 15 days). The impact of mavacamten on oral contraceptives containing other progestins is unknown.

CYP2C8 Substrates: Concomitant use of mavacamten once daily in HCM patients is predicted to decrease AUC and C_{max} of repaglinide, a CYP2C8 and CYP3A substrate, by ~~12 up to 39 27% and 19%~~, respectively, depending on the dose of mavacamten and CYP2C19 phenotype.

CYP2C9 Substrates: Concomitant use of mavacamten once daily in HCM patients is predicted to decrease AUC and C_{max} of tolbutamide, a CYP2C9 substrate, by ~~33 up to 65 54% and 23%~~, respectively, depending on the dose of mavacamten and CYP2C19 phenotype.

CYP2C19 Substrates: Concomitant use of mavacamten once daily in HCM patients is predicted to decrease AUC and C_{max} of omeprazole, a CYP2C19 substrate, by ~~48 up to 67 48% and 17%~~, respectively, depending on the dose of mavacamten and CYP2C19 phenotype.

Activated Charcoal: Mavacamten AUC_{0-72h} and AUC_{0-infinity} was reduced by 14% and 34%, respectively, following administration of 50 g activated charcoal with sorbitol 2 hours after ingestion of a single mavacamten 15 mg dose. Administration of activated charcoal 6 hours after the mavacamten dose had minimal effect on mavacamten exposure.

In Vitro Studies

CYP Enzymes: Mavacamten does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, ~~or CYP2C8.~~ ~~At clinically relevant concentrations, mavacamten is not an inhibitor of~~ CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A4. Mavacamten is a CYP2B6 inducer.

...

שינויים עיקריים בעלון לצרכן:

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

קמזיוס® 2.5 מ"ג

קמזיוס® 5 מ"ג

קמזיוס® 10 מ"ג

קמזיוס® 15 מ"ג

כמוסות

...

בנוסף לעלון, לתרופה קמזיוס קיימים חוברת וכרטיס למטופל. החוברת והכרטיס מכילים מידע בטיחותי חשוב, שעליך לדעת, לפני התחלת הטיפול ובמהלך הטיפול בקמזיוס ולפעול על פי **BR**. יש לעיין בחוברת ובכרטיס למטופל וכן בעלון לצרכן בטרם תחילת השימוש בתרופה. יש לשמור את החוברת והכרטיס לעיון נוסף במידת הצורך.

...

1. לפני השימוש בתרופה

...

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

- נטילה של קמזיוס בשילוב עם תרופות מסוימות עלולה לגרום לאי ספיקת לב. אין להפסיק נטילה או לשנות מינון של תרופה ואין להתחיל נטילת תרופה חדשה ללא התייעצות עם הרופא.
- אם אתה לוקח, אם לקחת לאחרונה או שאתה עלול לקחת תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

במיוחד אם אתה לוקח:

- סימטידין, אומפרזול, אזומפרזול, פנטופרזול (תרופות להפחתת רמת החומציות בקיבה).
- קלריתרומיצין ואריתרומיצין (אנטיביוטיקות מסוימות לזיהומים חיידקיים).
- איטרקונזול, פלוקונזול, קטוקונזול, פוסקונזול ווריקונזול (תרופות מסוימות לזיהומים פטרייתיים).
- פלואקסטין, פלובוקסמין, ציטלופרם (תרופות מסוימות לטיפול בדיכאון).
- ריטונאביר, קוביסיסטאט ואפוורנז (תרופות מסוימות לטיפול ב-HIV).
- ריפאמפיצין (תרופה נגד זיהומים חיידקיים כגון שחפת).
- אפלוטמייד, אנזלוטמייד, מיטוטן, סריטיניב, אידלליסיב, ריבוציקליב, טוקטיניב (תרופות לטיפול בסוגים מסוימים של סרטן).
- קרבמזפין, פניטואין, פנוברביטל ופרימידון (תרופות מסוימות לטיפול בפרכוסים או באפילפסיה).
- תמצית של צמח ההיפריקום (St. John's wort) (תרופה צמחית לטיפול בדיכאון).
- וראפמיל ודילטיאזם (חוסמי בטא או חוסמי תעלות סידן מסוימים המשפיעים על ליבר).
- דיסופירמיד, רנולזין (תרופות מסוימות המסייעות לליבר להיות עמיד יותר לפעילות חשמלית לא תקינה, למשל חוסמי תעלות נתרן).
- טיקלופידין (תרופה למניעת שבץ והתקף לב).

- לטרמוביר (תרופה לטיפול ב-CMV).
- ~~נוראתינדרון (תרופה לטיפול בבעיות שונות בווסת):~~
- אתיניל אסטרדיול ופרוגסטין (תרופות מסוימות למניעת היריון אמצעי מניעה הורמונליים משולבים שאינם מכילים את השילוב של אתיניל אסטרדיול עם נוראתינדרון) המפילות את החומרים הפעילים האלה.
- פרדניזון (סטרואיד).
- מידזולאם (תרופה המשמשת להרגעה).
- רפגליניד, טולבוטמיד (תרופות מסוימות לטיפול בסוכרת).

...

היריון והנקה

היריון

...

אם את אישה ואת יכולה להרות:

- הרופא יבצע בדיקת היריון לפני תחילת הטיפול בקמזיוס.
- עלייך להשתמש באמצעי מניעה יעיל במהלך הטיפול בקמזיוס ובמשך 4 חודשים לאחר המנה האחרונה של קמזיוס.
- קמזיוס עלולה להפחית את היעילות של אמצעי מניעה הורמונליים מסויימים. שוחחי עם הרופא לגבי השימוש באמצעי מניעה יעילים במהלך הטיפול בקמזיוס.